

EXERCÍCIO FÍSICO COMO ESTÍMULO PARA O AUMENTO DA PRODUÇÃO E BIODISPONIBILIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO E SEU EFEITO NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

Anderson Saranz Zago¹

Eduardo Kokubun²

Michael D. Brown³

ZAGO, A. S.; KOKUBUN, E.; BROWN, M. D. Exercício físico como estímulo para o aumento da Produção e Biodisponibilidade do Óxido Nítrico e seu efeito no controle da Pressão Arterial. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 13, n. 1, p. 59-66, jan./abr. 2009.

RESUMO: O óxido nítrico (NO) tem sido considerado como um dos importantes mecanismos para o controle da pressão arterial. Proveniente do metabolismo da L-arginina, a partir da ativação da “óxido nítrico sintase endotelial” (eNOS), o NO contribui para aumentar o grau de vasodilatação e, consequentemente, diminuição da pressão arterial. Mas, existem alguns mecanismos que podem contribuir para a diminuição das concentrações de NO, como por exemplo, o polimorfismo T-786C do gene da eNOS e a biodisponibilidade do NO. Várias substâncias atuam no sentido de neutralizar o efeito do NO, impedindo a vasodilatação. Contraoendo-se a esses efeitos, o exercício físico tem sido considerado uma importante ferramenta para o aumento das concentrações de NO. Este efeito ocorre, basicamente, pelo aumento do *shear stress* proveniente do próprio exercício físico, que possui a capacidade de estimular um aumento na expressão do gene da eNOS, combatendo a deficiência provocada pelo polimorfismo e, também, devido à capacidade de aumentar a produção de superóxido dismutase (SOD), enzima que tem a capacidade de reagir com as substâncias que estariam neutralizando o NO. Desta forma, o exercício físico pode ser considerado como um importante mecanismo para aumentar a produção e a biodisponibilidade do NO.

PALAVRAS-CHAVE: Óxido nítrico, exercício físico, pressão arterial, doenças cardiovasculares.

PHYSICAL ACTIVITY AS AN STIMULUS TO INCREASE NITRIC OXIDE PRODUCTION AND BIOAVAILABILITY AND THE EFFECT IN BLOOD PRESSURE CONTROL

ABSTRACT: The generation of nitric oxide (NO) by the vascular endothelium maintains a vasodilator tone that is essential for the regulation of blood pressure. Low concentration of NO may contribute for the development of cardiovascular disease, especially hypertension. There are two mechanisms that can be involved in this decrease: (a) individuals with eNOS gene polymorphism have a significantly decreased promoter activity. This mutation suppresses eNOS transcription, which is consistent with reduced NO production, (b) Nitric oxide bioavailability that is crucial for maintaining vascular endothelial health and function. This mechanism depends on the process controlling synthesis and destruction of nitric oxide. Evidence supports a major contribution by oxidative stress-induced destruction of nitric oxide to the endothelial dysfunction that accompanies a number of cardiovascular disease states including hypertension. The superoxide dismutase (SOD) has been considering as a mechanism against the oxidative stress because it has the capacity to increase NO bioavailability. Since eNOS and SOD both contribute to the levels of bioactive nitric oxide (NO) and can be stimulated by shear stress, the exercise training assume an important function to increase NO concentration in the blood vessel. The capacity for exercise training to regulate vascular endothelial function, nitric oxide bioavailability, and oxidative stress is an example of how lifestyle can complement medicine and pharmacology in the prevention and management of hypertension.

KEYWORDS: Nitric oxide; Physical exercise; Blood pressure; Cardiovascular disease.

Introdução

Por ser uma doença crônico-degenerativa de etiologia multifatorial, a hipertensão arterial (HA) tem sido apontada como um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares, especialmente para a população idosa (ACSM, 2000; DÓREA; LOTUFO, 2004; IBGE, 2004; MCARDLE et al., 2003; RUTHERFORD, 2003; SBH, 2006). Atualmente cerca de 25% da população mundial é hipertensa e, 50% dos indivíduos entre 60 e 69 anos e aproximadamente $\frac{3}{4}$ da população acima dos 70 anos são afetados pela HA (DÓREA; LOTUFO, 2004; IBGE, 2004; RUTHERFORD, 2003; SBH, 2004).

Contraoendo-se aos inúmeros fatores que podem gerar a HA, o organismo humano dispõe de vários mecanismos que buscam manter os níveis pressóricos dentro de uma faixa considerada normal, sem quaisquer implicações graves para o mesmo. Diferentes mecanis-

mos fisiológicos estão envolvidos na manutenção da pressão arterial (PA), regulando o calibre e a reatividade vascular, a distribuição de fluidos dentro e fora dos vasos e o trabalho cardíaco (CAMPAGNOLE-SANTOS; HAIBARA, 2001; IRIGOYEN et al., 2001). Um desses mecanismos importantes para o controle cardiovascular é a produção e liberação de Óxido Nítrico (NO), especialmente os produzidos pelas células endoteliais (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; IGNARRO et al., 1988; PALMER et al., 1987; VANHOUTTE, 2003; YETIK-ANACAK; CATRAVAS, 2006; ZANESCO; ANTUNES, 2005).

O NO desempenha um papel de grande importância no controle da PA por ser considerado um potente vasodilatador e um inibidor da agregação plaquetária, impedindo a formação de trombos, e, consequentemente, prevenindo os processos de trombozes e doenças atero-trombóticas (MONCADA et al., 1991; VANHOUTTE, 2003; YETIK-ANACAK; CATRA-

¹Universidade de São Paulo (USP) / Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto – SP - Brasil

²Universidade Estadual Paulista (UNESP) / Instituto de Biociências / Departamento de Educação Física / Rio Claro – SP - Brasil

³University of Maryland / Department of Kinesiology / College Park – MD – USA

VAS, 2006).

Síntese do Óxido Nítrico

A biossíntese do NO compreende uma das funções mais importantes do metabolismo da L-arginina no organismo. O NO é formado a partir do nitrogênio da guanidina presente na L-arginina, sob a ação catalítica da enzima óxido nítrico sintase (NOS), gerando concentrações equimolares de L-citrulina e NO (BREDDT et al., 1991; COHEN; VANHOUTTE, 1995; LEHNINGER, 2002; MONCADA et al., 1991; PALMER et al., 1988; SIAOS et al., 2006).

Em especial, a NOS endotelial (eNOS) exerce grande influência no controle cardiovascular, haja vista que ela é responsável por aproximadamente 70 a 90% da concentração de nitrito presente no plasma (KLEINBONGARD et al., 2006; KLEINBONGARD et al., 2003; VIARO et al., 2000). Desta forma, com a ativação da eNOS, a produção de NO é desencadeada e, uma vez liberado, o NO difunde-se rapidamente da célula geradora para a célula alvo, ou seja, das células endoteliais para as células musculares lisas do vaso sanguíneo. Na célula muscular lisa, o NO ativa uma enzima catalítica, a guanilato ciclase solúvel (GCs). Essa ativação é feita pelo acoplamento do NO com o grupo heme desta enzima (sítio receptor), formando o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), a partir da quebra do trifosfato de guanosina (GTP). A formação do GMPc promove a ativação da bomba de cálcio dentro da célula muscular lisa, diminuindo as concentrações de cálcio intracelular, promovendo a redução do tônus vascular e, conseqüentemente, vasodilatação (GUYTON; HALL, 1996; MONCADA, 1994; MONCADA; HIGGS, 2006; PALMER et al., 1988; VIARO et al., 2000; WEBB, 2003; ZAGO; ZANESCO, 2006).

A figura 1 ilustra a síntese, liberação e ação do NO e o papel da eNOS na sua produção.

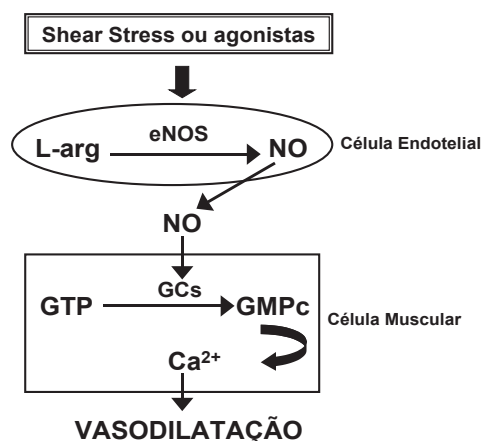


Figura 1: Esquema ilustrativo da síntese, liberação e ação do NO e o papel da eNOS na sua produção (ZAGO; ZANESCO, 2006)

Os íons Ca^{2+} desempenham importante papel no controle do tônus vascular. Como a musculatura lisa

não possui a troponina, proteína reguladora presente no músculo esquelético, que é ativada pelos íons Ca^{2+} para promover a contração muscular, a contração da musculatura lisa ocorre devido à combinação entre o cálcio e a calmodulina. Essa combinação ativa uma enzima fosforilativa, a miosina quinase, que tem a função de fosforilar as cadeias leves da miosina, adquirindo a capacidade de se fixar ao filamento de actina e realizar a contração muscular. Desta forma, a diminuição da concentração de Ca^{2+} impediria a combinação cálcio/calmodulina, gerando um relaxamento da musculatura lisa vascular e a conseqüente vasodilatação (LEHNINGER, 2002; WEBB, 2003).

Para que a eNOS seja ativada e que o NO possa ser produzido em níveis satisfatórios, o estímulo pode ocorrer basicamente por dois mecanismos: um estímulo químico proveniente da interação de agonistas endógenos/exógenos com receptores específicos presentes nas células endoteliais, como por exemplo a acetilcolina, o ATP e a bradicinina (COHEN; VANHOUTTE, 1995; MOMBOULI; VANHOUTTE, 1999; MONCADA; HIGGS, 2006; VANHOUTTE, 2003), ou por estímulos mecânicos provenientes da força que o sangue exerce na parede das artérias, denominada de força de cisalhamento, ou *shear stress* (COHEN; VANHOUTTE, 1995; MONCADA et al., 1991). Sabe-se que as células endoteliais possuem mecanorreceptores, que podem ativar diretamente as proteínas G, os canais iônicos e enzimas do grupo das proteínas quinases e fosfatases que, por sua vez, promoverão a formação de segundos mensageiros, desencadeando uma série de reações químicas, que envolvem a participação dos íons cálcio, até a vasodilatação propriamente dita (BOO; JO, 2003; FISHER et al., 2001; HIGASHI et al., 1999; SESSA et al., 1994). Neste contexto, o exercício físico tem sido considerado um importante mecanismo para o estímulo da produção de NO pelas células endoteliais, pois durante o exercício ocorre um aumento do fluxo sanguíneo, devido a um aumento da demanda de oxigênio para o músculo em atividade e, conseqüentemente, um aumento do *shear stress* (HAGBERG et al., 2000; HIGASHI et al., 1999; HIGASHI; YOSHIKUMI, 2004; KINGWELL, 2000).

Devido a sua potente ação vasodilatadora, o NO exerce um importante papel cardioprotetor reduzindo a incidência de várias doenças cardiovasculares, em especial a HA (BEST et al., 1998; COHEN; VANHOUTTE, 1995; DREXLER; HORNIG, 1999; KINGWELL, 2000; MCARDLE et al., 2003; MONCADA, 1994; ROSSELLI et al., 1995; VIARO et al., 2000). Sua ação vasodilatadora promove uma diminuição da resistência periférica, com conseqüente diminuição dos níveis pressóricos, além de possuir uma ação inibitória da oxidação das moléculas de LDL colesterol, impedindo a agregação plaquetária, pois sua ligação com a molécula de guanilato-ciclase induz a formação de guanilato monofosfato cíclico (GMPc) que promove a redução da concentração de íons cálcio dentro da pla-

queta, inibindo sua ativação e agregação (HOBBS et al., 1999; HOBBS; MONCADA, 2003; MOMBOULI; VANHOUTTE, 1999; MORO et al., 1996; PEREIRA et al., 2006; ZANESCO; ANTUNES, 2005).

Por possuir uma correlação inversa com as disfunções endoteliais e com a incidência de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, concentrações baixas de NO podem significar uma diminuição de sua função cardioprotetora (HEISS et al., 2006; KLEINBONGARD et al., 2006; SIASOS et al., 2006). Assim, diversas doenças, como as dislipidemias, aterosclerose e HA, apresentam em sua gênese, e/ou em seus mecanismos, alterações na função endotelial, que contribuem para uma menor produção e/ou uma diminuição da biodisponibilidade de NO (KLEINBONGARD et al., 2006). Heiss e colaboradores (2006) confirmaram tal afirmação, ao concluir que pacientes com disfunção endotelial, medidos através do fluxo sanguíneo da artéria braquial, possuíam níveis mais baixos de NO quando comparados com pacientes com função endotelial normal.

Desta forma, a HA pode estar sendo gerada basicamente por dois mecanismos que influenciariam a diminuição da produção do NO, como as alterações genéticas e os fatores relacionados à diminuição de sua biodisponibilidade.

Fatores Genéticos Envolvidos na Produção de NO

Para que toda a cascata bioquímica da produção de NO esteja acontecendo, o primeiro passo seria a ativação da enzima NOS, especialmente a eNOS. Diversos estudos têm mostrado que a presença de polimorfismos no gene da eNOS poderiam estar alterando as informações genéticas responsáveis pela sua ativação, comprometendo sua função cardioprotetora (DATA et al., 2003; DENGEL et al., 2006; ERBS et al., 2003; HELTIANU et al., 2005; KIM et al., 2006; NAKAYAMA et al., 1999; ROSSI et al., 2003; SANDRIM et al., 2006).

O gene da eNOS consiste de 26 exons e 25 introns localizados no braço longo do cromossomo 7 na posição 7q35 a 36. Os principais polimorfismos do gene da eNOS encontrados na população são denominados de T-786C e G-894T. A substituição do nucleotídeo T (timina) pelo C (citosina) na posição 786 e/ou, do nucleotídeo G (guanina) pelo T (timina) na posição 894 no gene da eNOS pode refletir em alterações na atividade *promoter* deste gene, com redução na transcrição da eNOS e, conseqüentemente, diminuição na produção de NO. Apenas como exemplo, Sandrim (2006) cita em seu estudo que o polimorfismo T-786C tem sido responsável por uma diminuição de 30 a 50% da atividade *promoter* do gene da eNOS, ou seja, especificamente para o polimorfismo T-786C, os indivíduos portadores do alelo c (TC ou CC) possuem uma menor expressão do gene da eNOS com relação aos indivíduos não portadores do alelo c (TT).

Desta forma, a presença de polimorfismos no gene da eNOS pode ser considerada como um dos fatores determinante para a incidência da HA, devido à diminuição da produção de NO (DATA et al., 2003; TANGUREK et al., 2006; WANG; WANG, 2000). Concomitantemente, uma alta correlação entre HA e envelhecimento foi sugerido por VIARO e colaboradores (2000), ao afirmarem que o envelhecimento produz uma diminuição e alteração da atividade e da expressão da eNOS, reduzindo sua atividade e contribuindo para o quadro hipertensivo, além de outras patologias associadas, como aterosclerose e trombose. Assim, algumas alterações genéticas (polimorfismos) associadas ao processo natural de envelhecimento podem ter um efeito direto no controle cardiovascular, especialmente no controle da pressão arterial.

Apesar de vários estudos (citados anteriormente) apontarem para um relação positiva entre polimorfismo do gene da eNOS, diminuição da concentração de NO e aumento da incidência de HA, existem outros estudos que não encontraram tais relações. Por exemplo, os estudos de Metzger e colaboradores (2007) e Nagasaki e colaboradores (2005) não encontraram diferenças nas concentrações de NO e nos níveis de pressão arterial em indivíduos portadores ou não do alelo c para o polimorfismo T-786C. Apesar da ausência de diferenças, cabe ressaltar que em ambos os estudos os participantes possuíam níveis de pressão arterial considerado normal e, desta forma, uma provável ausência de disfunção endotelial. Tais diferenças, de acordo com Higashi e colaboradores (1999), somente ocorreriam quando comparados indivíduos com diferentes características, ou seja, indivíduos portadores ou não de disfunções endoteliais e hipertensos ou normotensos.

Biodisponibilidade do Óxido Nítrico

Na hipótese de que a produção de NO esteja ocorrendo normalmente, um outro fator que poderia estar contribuindo para elevar os níveis da PA é a biodisponibilidade do NO, ou seja, alguma substância estaria neutralizando seu efeito cardioprotetor.

Inúmeros estudos têm mostrado que a alta atividade da enzima NAD(P)H, estimulada por fatores humorais (citocinas), agentes vasoativos e fatores físicos como o shear stress, é capaz de produzir uma alta quantidade de ânions superóxido (O_2^-), também conhecida como espécies reativas de oxigênio (EROs) (GROBE et al., 2006; JUNG et al., 2003; TOUYZ; SCHIFFRIN, 2004; ULLRICH; BACHSCHMID, 2000). Uma alta exposição as EROs são comumente chamadas de estresse oxidativo.

Fisiologicamente, as EROs são produzidas em baixas concentrações e funcionam como um sinalizador molecular para manter a integridade vascular e como um regulador da função endotelial (RUSH et al., 2005; TOUYZ, 2004). Mas, quando em altas concentrações, os O_2^- , por possuírem alta afinidade com a molécula de

NO produzida pelas células endoteliais, irão reagir com o NO, formando os peroxynitrito (ONOO⁻). Estas moléculas são responsáveis em grande parte pelo processo de disfunção endotelial (Figura 2) e pela diminuição da concentração de NO. Desta forma, a produção de ONOO⁻ comprometerá a biodisponibilidade do NO e, conseqüentemente, o grau de vasodilatação (RUSH et al., 2005; TOUYZ, 2004).

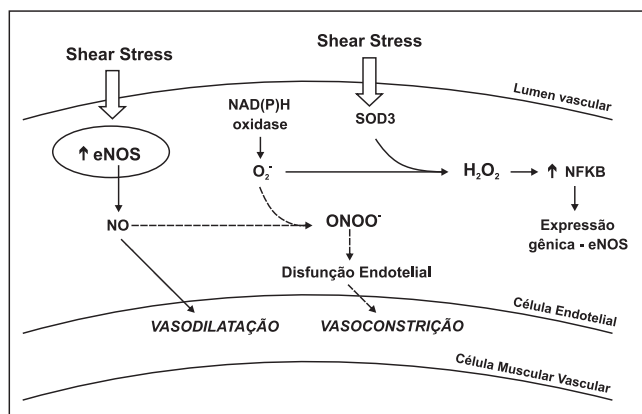


Figura 2: Ilustração da função do óxido nítrico (NO) no vaso sanguíneo e do processo de biodisponibilidade do NO produzido pelas células endoteliais. As setas contínuas indicam o efeito benéfico do NO no sistema cardiovascular, enquanto que as setas pontilhadas indicam a diminuição da biodisponibilidade do NO e a conseqüente vasoconstrição (adaptado de Rush et al., 2005)

Uma das formas de se impedir a formação do ONOO⁻ e, conseqüentemente, diminuir a incidência de qualquer disfunção endotelial, é através do aumento de antioxidantes, que podem ser químicos (glutadione, vitaminas C e E e os β -caroteno) e enzimáticos (superóxido dismutase) (RUSH et al., 2005). Diversos autores apontam as superóxido dismutase (SOD) como uma possibilidade promissora para o combate da disfunção endotelial induzida pelo aumento da EROs (JUNG et al., 2003; KALS et al., 2006; RUSH et al., 2005; TOUYZ; SCHIFFRIN, 2004; ULLRICH; BACHSCHMID, 2000).

As SOD são substâncias que possuem alta afinidade com os O_2^- . A reação entre ambos (SOD e O_2^-) estaria impedindo a formação dos ONOO⁻ (figura 2), beneficiando o sistema cardiovascular em praticamente dois mecanismos. Primeiro, quando o SOD reage com os O_2^- , a concentração de O_2^- diminui. Com esta diminuição, a quantidade de NO para o sistema aumenta, pois o NO não estaria reagindo com o O_2^- , aumentando desta forma sua biodisponibilidade. Segundo, a reação $O_2^- + SOD$ gera a produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que possui uma importante função de ativar a NF-kB, que é um mecanorreceptor presente nas células endoteliais, que tem como uma de suas funções o aumento da expressão gênica da eNOS (FUKAI, 2007). Assim, além de aumentar a biodisponibilidade do NO, este mecanismo estaria aumentando o estímulo para a produção de NO (JUNG et al., 2003; RUSH et al.,

2005; TOUYZ; SCHIFFRIN, 2004; ULLRICH; BACHSCHMID, 2000).

Desta forma, o aumento da atividade da SOD é essencial para o funcionamento normal do NO devido à sua ação em converter O_2^- em H_2O_2 , reestabelecendo os níveis normais de NO, contribuindo para a vasodilatação e, conseqüentemente, diminuição da incidência de HA. Esta afirmação está de acordo com o estudo de Jung e colaboradores (2007), que constataram que a diminuição da atividade da SOD pode contribuir para uma diminuição dos níveis de NO e, conseqüentemente, prejuízos na vasodilatação. Neste estudo, os autores reportaram que a inativação da SOD teve como consequência um aumento da disfunção vascular e um aumento das concentrações de EROS.

Da mesma forma para a produção de NO, um dos principais estímulos para o aumento da atividade da SOD tem sido o aumento do *shear stress* proveniente do exercício físico (GUZIK et al., 2005; LANDMESSER et al., 2006; RUSH et al., 2005; TOUYZ, 2004; WANG et al., 2000). Ou seja, o exercício físico assume um importante papel para o controle cardiovascular, atuando, neste caso, no aumento da biodisponibilidade do NO.

Influência Genética, Superóxido Dismutase e Exercício Físico

Um das formas que têm sido apontadas por diversos estudos para o aumento da produção de NO (DELP et al., 1993; HIGASHI et al., 1999; KINGWELL, 2000; SESSA et al., 1994) e para o aumento da atividade da SOD (JUNG et al., 2003; RUSH et al., 2005; TOUYZ; SCHIFFRIN, 2004; ULLRICH; BACHSCHMID, 2000) tem sido o *shear stress*, proveniente de estímulos gerados pelo exercício físico.

Sabe-se que o exercício físico aumenta o fluxo sanguíneo pulsátil, elevando a pressão nas paredes das artérias e, esta pressão, denominada de *shear stress*, estimula mecanossensores presentes nas células endoteliais, tais como as proteínas G, os canais iônicos, as junções intercelulares, as integrinas e/ou os lipídeos de membrana. A capacidade das células endoteliais para perceber e responder às mudanças no fluxo sanguíneo é um fator essencial na regulação do tônus vascular e envolve a ativação de fatores de crescimento celular que promove o remodelamento da parede arterial e manutenção da integridade do endotélio.

Desta forma, o exercício físico pode ser considerado como um estimulador da síntese de NO pelas células endoteliais (PALMER et al., 1988) e do aumento da atividade da SOD (RUSH et al., 2005), via *shear stress*, contribuindo de forma significativa para o tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. Mesmo em casos em que a presença de polimorfismos do gene da eNOS esteja diminuindo a produção de NO, o aumento do *shear stress* pelo exercício físico estaria relacionado a um aumento do estímulo da região promotora deste gene, acarretando um aumento da expressão

gênica e da produção de NO, compensando o efeito do polimorfismo (BRAY, 2000; DATA et al., 2003; HÄGERBERG et al., 2000; HIGASHI; YOSHIZUMI, 2004; JONES; HINGORANI, 2005; ROSSI et al., 2003; RUTHERFORD, 2003).

O benefício proveniente do exercício físico para o controle da pressão arterial, em consequência da diminuição da disfunção endotelial, aumento da produção e biodisponibilidade do NO, tem sido reportado por diversos autores (CHOBANIAN et al., 2003; HIGASHI; YOSHIZUMI, 2004; OHTA et al., 2005; PESCATELLO et al., 2004; ROLIM; BRUM, 2005). Higashi e Yoshizumi (2004) apontaram que o treinamento físico aeróbico de 12 semanas, com intensidade moderada (50% Vo_2max), gerou um aumento da vasodilatação dependente do endotélio vascular, tanto em pacientes hipertensos, quanto em indivíduos saudáveis, apresentando um aumento da resposta à hiperemia reativa e da acetilcolina. Por outro lado, vários autores reportam que o exercício físico somente traria estes efeitos em indivíduos hipertensos (CAI; HARRISON, 2000; DAVIS et al., 2003; HIGASHI; YOSHIZUMI, 2004).

Em termos gerais, o aumento do *shear stress* pelo exercício físico contribui para o controle da pressão arterial, por aumentar a produção e biodisponibilidade do NO em indivíduos que apresentam tais disfunções. Diversos mecanismos estão envolvidos neste controle, como, por exemplo, o aumento da expressão do gene da eNOS pelo aumento da estimulação da NF- κ B (DAVIS et al., 2003; FUKAI, 2007) e o aumento da atividade da SOD (CAI; HARRISON, 2000; RUSH et al., 2005) via *shear stress*. Quando submetidos a um programa de exercício físico, pacientes hipertensos têm demonstrado aumento na atividade enzimática da SOD e uma diminuição da concentração de algumas subunidades da NADH/NADPH, proporcionando um aumento da biodisponibilidade do NO (CAI; HARRISON, 2000; FUKAI, 2007; RUSH et al., 2005).

É importante salientar que o exercício físico parece ter efeito de proteção na integridade do endotélio, quer seja aumentando a produção de NO em vasos com endotélio íntegro, ou restaurando a disfunção endotelial, por impedir a formação dos peroxinitrito. HIGASHI e colaboradores (1999) confirmam esta afirmação, ao comparar a responsividade vascular entre indivíduos hipertensos e normotensos diante do exercício físico aeróbico. Os autores observaram que voluntários normotensos apresentaram relaxamento dos vasos sanguíneos significativamente maiores do que o grupo hipertenso após a sessão de exercício físico, sugerindo a existência de disfunção endotelial no grupo hipertenso. E, comparando grupos hipertensos controle e praticantes de um programa de 12 semanas de exercício físico aeróbico, a responsividade vascular foi aumentada no grupo que se exercitava, ou seja, o exercício físico contribui para restabelecer a função endotelial. Desta forma, o papel do exercício físico torna-se essencial para o controle cardiovascular, tendo resultados significativos

no controle da pressão arterial, atuando de forma preventiva e/ou terapêutica em diversas patologias como a aterosclerose, hipertensão arterial e as dislipidemias.

Conclusão

Por ser um dos principais mecanismos de estímulo do *shear stress*, o exercício físico é considerado um importante estimulador da produção do óxido nítrico pelas células endoteliais e do aumento da biodisponibilidade do NO via aumento da atividade da superóxido dismutase. O exercício físico, realizado sob a supervisão de profissionais, pode ser considerado um importante meio para o tratamento não-farmacológico da pressão arterial e, em especial, como uma ferramenta eficaz para a prevenção de hipertensão arterial na população idosa, diminuindo os fatores de risco para as doenças cardiovasculares.

Agradecimentos

Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (nº processo 04/07779-4)

Referências

- BEST, P. J. et al. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women. **Ann. Intern. Med.**, v. 128, n. 4, p. 285-288, 1998.
- BOO, Y. C.; JO, H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, v. 285, n. 3, p. 499-508, 2003.
- BRAY, M. S. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 88, n. 2, p. 788-792, 2000.
- BREDT, D. S. et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. **Nature**, v. 351, n. 6329, p. 714-718, 1991.
- CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. **Circ. Res.**, v. 87, n. 10, p. 840-844, 2000.
- SANTOS, M. J. C.; HAIBARA, A. S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 8, p. 30-40, 2001.
- CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-1252, 2003.
- COHEN, R. A.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium-

dependent hyperpolarization: beyond nitric oxide and cyclic GMP. **Circulation**, v. 92, p. 3337-3349, 1995.

DATA, S. A. et al. eNOS T-786C genotype, physical activity, and peak forearm blood flow in females. **Med. Sci. Sports Exerc.** v. 35, n. 12, p. 1991-1997, 2003.

DAVIS, M. E. et al. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.** v. 284, n. 4, p. 1449-1453, 2003.

DELP, M. D. et al. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. **J. Appl. Physiol.** v. 75, n. 3, p. 1354-1363, 1993.

DENGEL, D. R. et al. A preliminary study on T-786C endothelial nitric oxide synthase gene and renal hemodynamic and blood pressure responses to dietary sodium. **Physiol. Res.** 2006.

DÓREA, E. L.; LOTUFO, P. A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. **Hipertensão**, v. 7, n. 3, p. 86-89, 2004.

DREXLER, H.; HORNIG, B. Endothelial dysfunction in human disease. **J. Mol. Cell. Cardiol.** v. 31, n. 1, p. 51-60, 1999.

ERBS, S. et al. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** v. 23, n. 10, p. 1814-1819, 2003.

FISHER, A. B. et al. Endothelial cellular response to altered shear stress. **Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.** v. 281, p. L529-L533, 2001.

FUKAI, T. Extracellular SOD inactivation in high-volume hypertension: role of hydrogen peroxide. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** v. 27, n. 3, p. 442-444, 2007.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p.373-376, 1980.

GROBE, A. C. et al. Increased oxidative stress in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension: role of NADPH oxidase and endothelial NO synthase. **Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.** v. 290, n. 6, p. L1069-L1077, 2006.

GUZIK, T. J. et al. Superoxide dismutase activity and

expression in human venous and arterial bypass graft vessels. **J. Physiol. Pharmacol.** v. 56, n. 2, p. 313-323, 2005.

HAGBERG, J. M. et al. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. **Sports Med.** v. 30, n. 3, p. 193-206, 2000.

HEISS, C. et al. Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 47, n. 3, p. 573-579, 2006.

HELTIANU, C. et al. Relationship of eNOS gene variants to diseases that have in common an endothelial cell dysfunction. **J. Cell. Mol. Med.** v. 9, n. 1, p. 135-142, 2005.

HIGASHI, Y. et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. **Hypertension**, v. 33, n. 1, p.591-597, 1999.

HIGASHI, Y.; YOSHIKUMI, M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. **Pharmacol Ther.** v. 102, n. 1, p. 87-96, 2004.

HOBBS, A. J. et al. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** v. 39, p. 191-220, 1999.

HOBBS, A. J.; MONCADA, S. Antiplatelet properties of a novel, non-NO-based soluble guanylate cyclase activator, BAY 41-2272. **Vascular Pharmacology**, v. 40, n. 3, p. 149-154, 2003.

IGNARRO, L. J. et al. Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 244, n. 1, p. 181-189, 1988.

IRIGOYEN, M. C. et al. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Rev. Bras. Hipertens.** v. 8, n. 1, p. 55-62, 2001.

JONES, L. C.; HINGORANI, A. D. Genetic regulation of endothelial function. **Heart**, v. 91, n. 10, p. 1275-1277, 2005.

JUNG, O. et al. Extracellular superoxide dismutase is a major determinant of nitric oxide bioavailability: in vivo and ex vivo evidence from ecSOD-deficient mice. **Circ. Res.** v. 93, n. 7, p. 622-629, 2003.

- _____. Inactivation of extracellular superoxide dismutase contributes to the development of high-volume hypertension. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** v. 27, n. 3, p. 470-477, 2007.
- _____. Impact of oxidative stress on arterial elasticity in patients with atherosclerosis. **Am. J. Hypertens.** v. 19, n. 9, p. 902-908, 2006.
- KIM, I. J. et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 4a4b, 894G>T) in Korean patients with coronary artery disease. **Thromb. Res.** 2006.
- KINGWELL, B. A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. **Faseb. J.** v. 14, n. 12, p. 1685-96, 2000.
- KLEINBONGARD, P. et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. **Free Radic. Biol. Med.** v. 40, n. 2, p. 295-302, 2006.
- _____. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. **Free Radic. Biol. Med.** v. 35, n. 7, p. 790-796, 2003.
- LANDMESSER, U. et al. Oxidant stress-a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** v. 62, suppl 1, p. 13-19, 2006.
- METZGER, I. F. et al. Modulation of nitric oxide formation by endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes. **Free Radic. Biol. Med.** v. 43, n. 6, p. 987-992, 2007.
- MOMBOULI, J. V.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. **J. Mol. Cell. Cardiol.** v. 31, n. 1, p. 61-74, 1999.
- MONCADA, S. Nitric oxide. **J. Hypertens. Suppl.** v. 12, n. 10, p. 35-39, 1994.
- MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. **Br. J. Pharmacol.** v. 147, suppl 1, p. 193-201, 2006.
- MONCADA, S. et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacol. Rev.** v. 43, n. 2, p. 109-142, 1991.
- MORO, M. A. et al. cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 93, n. 4, p. 1480-1485, 1996.
- NAGASSAKI, S. et al. eNOS genotype is without effect on circulating nitrite/nitrate level in healthy male population. **Thromb. Res.** v. 115, n. 5, p. 375-379, 2005.
- NAKAYAMA, M. et al. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. **Circulation**, v. 99, n. 22, p. 2864-2870, 1999.
- OHTA, M. et al. Blood pressure-lowering effects of lifestyle modification: possible involvement of nitric oxide bioavailability. **Hypertens. Res.** v. 28, n. 10, p. 779-786, 2005.
- PALMER, R. M. J. et al. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. **Nature**, v. 333, n. 6174, p. 664-666, 1988.
- _____. et al. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, n. 6122, p. 524-526, 1987.
- PEREIRA, A. C. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variant modulates the relationship between serum cholesterol levels and blood pressure in the general population: new evidence for a direct effect of lipids in arterial blood pressure. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 193-200, 2006.
- PESCATELLO, L. S. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med. Sci. Sports. Exerc.** v. 36, n. 3, p. 533-553, 2004.
- ROLIM, N. P. L.; BRUM, P. C. Efeito do treinamento físico aeróbico na hipertensão arterial. **Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 35-37, 2005.
- ROSSELLI, M. et al. Circulating Nitric Oxide (Nitrite/Nitrate) Levels in Postmenopausal Women Substituted With 17β-Estradiol and Norethisterone Acetate - A Two-Year Follow-up Study. **Hypertension**, v. 25, p. 848-853, 1995.
- ROSSI, G. P. et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 41, n. 6, p. 938-945, 2003.
- RUSH, J. W. et al. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. **Can. J. Appl. Physiol.** v. 30, n. 4, p. 442-474, 2005.
- RUTHERFORD, P. A. Genetic influences in human hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 1, p.

19-22, 2003.

SANDRIM, V. C. Influence of T-786C polymorphism on the promoter activity of eNOS. **Clin. Chim. Acta**, v. 367, n. 1-2, p. 208, 2006.

_____. et al. Susceptible and protective eNOS haplotypes in hypertensive black and white subjects. **Atherosclerosis**, v. 186, n. 2, p. 428-432, 2006.

SBH, S. B. D. H. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Hipertensão**, v. 7, n. 4, p. 130-159, 2004.

_____. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Hipertensão**, v. 9, n. 4, p. 121-156, 2006.

SESSA, W. C. et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. **Circ. Res.** v. 74, n. 2, p. 349-353, 1994.

SIASOS, G. et al. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: An alternative treatment for premature atherosclerosis? **Int. J. Cardiol.** 2006.

TANGUREK, B. et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786 C) and coronary artery disease in the Turkish population. **Heart. Vessels**. v. 21, n. 5, p. 285-290, 2006.

TOUYZ, R. M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? **Hypertension**, v. 44, n. 3, p. 248-252, 2004.

TOUYZ, R. M.; SCHIFFRIN, E. L. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. **Histochem. Cell. Biol.** v. 122, n. 4, p. 339-352, 2004.

ULLRICH, V.; BACHSCHMID, M. Superoxide as a messenger of endothelial function. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 278, n. 1, p. 1-8, 2000.

VANHOUTTE, P. M. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. **Circ. J.** v. 67, n. 7, p. 572-575, 2003.

VIARO, F. et al. Expression of nitric oxide synthases in the pathophysiology of cardiovascular diseases. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 74, n. 4, p. 380-393, 2000.

WANG, W. et al. Superoxide production and reactive oxygen species signaling by endothelial nitric-oxide synthase. **J. Biol. Chem.** v. 275, n. 22, p. 16899-16903, 2000.

WANG, X. L.; WANG, J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. **Mol. Genet. Metab.** v. 70, n. 4, p. 241-251, 2000.

WEBB, R. C. Smooth muscle contraction and relaxation. **Adv. Physiol. Educ.** v. 27, n. 1-4, p. 201-206, 2003.

YETIK-ANACAK, G.; CATRAVAS, J. D. Nitric oxide and the endothelium: History and impact on cardiovascular disease. **Vascul. Pharmacol.** v. 45, n. 5, p. 268-276, 2006.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Nitric oxide, cardiovascular disease and physical exercise. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 87, n. 6, p. 264-270, 2006.

Recebido em: 20/01/2008

Aceito em: 20/07/2009

Received on: 20/01/2008

Accepted on: 20/07/2009